



— Zoonosis 各論 —

II . 不明熱を呈する Zoonosis

各論 4. ブルセラ症

大宜見 力 Pediatrics, Elmhurst Hospital Center
前・埼玉県立小児医療センター 感染免疫アレルギー科

はじめに

ブルセラ症は、*Brucella* 属菌の感染によって起こる Zoonosis である。臨床症状は多彩であるが、特異的なものはなく、不明熱の病像を呈する。本邦ではすでに牛のブルセラ症は撲滅されており、臨床現場でヒトの症例をみることは少なく、報告例も極めてまれであるが、その一方で見過ごされている症例もあると思われる¹⁾。本稿では、発熱、筋痛、関節痛で発症したブルセラ症の自験例を紹介し、診断のポイントなどを概説したい。

症例

症例 14歳女児

主訴 発熱、筋痛、関節痛

既往歴 今回の疾病を発症する1カ月前に麻疹に罹患したが自然治癒。麻疹ワクチンは1歳時に接種済み。

家族歴 免疫不全や自己免疫疾患等なし。

生活歴 数カ月前から近隣で鼠が繁殖し、自宅にも侵入している。5年以上前から犬を3匹購入し飼育している。海外渡航歴は10年以上前にグアム・サイパンに行ったことがある。明らかな井戸水やダニとの接触、生肉や非滅菌の乳製品の経口摂取はなし。

現病歴 当院当科（埼玉県立小児医療センター 感染免疫アレルギー科）入院7日前（第1病日）より全身の筋痛が出現した。第3病日より微熱が出現し、第5病日からは39℃の高熱となり、1日のうちに消

長する小さな紅斑が体幹・上肢に出現するようになった。第6病日に疼痛のため歩行不能となり、前医入院となった。頸部・上下肢・足関節・手指関節の痛み、心窩部痛を認め、紅斑が体幹・上肢に出現したが、一過性で消退した。C3 67mg/dLと低補体血症を認め、アデノウイルスなどの迅速検査、頭部CTやMRI、腹部超音波断層検査、髄液検査、血液を含めた各種培養の検査では異常を認めなかった。セフトキシム、イブプロフェンの投与を行うも症状の改善を認めず、第8病日に膠原病等を疑われ、当院当科に紹介入院となった。

入院時現症 呼吸器症状はなく、悪心を認めるが、嘔吐や下痢は認めない。悪寒、頭痛やレイノー現象なし。体温38.6℃、血圧104/68mmHg、脈拍数122回/分、呼吸数20回/分。全身状態はやや不良であるが、意識は清明。四肢・体幹に散在性、一部癒合性の径数mm大から1cm大の紅斑を認めた。眼球結膜充血や貧血はなく、眼底は正常。咽頭発赤や白苔、口内炎なし。呼吸音は清、心音は整、心雑音なし。腹部は平坦、軟であるが心窩部に軽度圧痛を認め、肝脾腫はなし。頸部・腋窩・鼠径部リンパ節腫脹なし。髄膜刺激兆候、脳神経学的異常所見、感覚障害なく、深部腱反射は正常。両肩・肘、股関節、左手関節に可動痛を認めるも明らかな腫脹はなく、頸椎の圧痛を認めた。上肢・下腿の筋の把握痛を認めた。

検査所見（表1） 白血球は好中球有意の軽度増加を認め、軽度の貧血も認めた。炎症反応は赤血球沈降

表 1 入院時検査所見

血液		免疫血清		抗体		
WBC	12600/μL	IgG	1437 mg/dL	EBV VCA-IgG	陰性	
Seg	80 %	IgA	148 mg/dL	EBV VCA-IgM	陰性	
Band	0 %	IgM	170 mg/dL	CMV IgG	90.2 (<2.0)	
Lym	11 %	C3	76 mg/dL	CMV IgM	陰性	
Hb	9.8 g/dL	C4	7 mg/dL	麻疹 IgG	128以上 (<2.0)	
Plt	27.3 万/μL	CH50	37 U/mL	麻疹 IgM	14.56 (<0.80)	
赤沈	122 mm/hr	RF	陰性	Parvo B19 IgG・IgM	陰性	
生化学		抗核抗体	陰性	Adeno virus (CF)	陰性	
	TP	7.2 g/dL	抗DNA抗体	陰性	Mycoplasma (PA)	陰性→陰性
	T-Bil	0.6 mg/dL	抗ds-DNA抗体	陰性	<i>C.trachomatis</i> IgG・IgM	陰性
	GOT	17 IU/L	抗RNP抗体	陰性	<i>C.psittaci</i>	陰性→陰性
	GPT	12 IU/L	抗Sm抗体	陰性	Toxaplasma IgG・IgM	陰性→陰性
	LDH	145 IU/L	抗SS-A抗体	陰性	<i>B.Henselae</i> IgG・IgM	陰性→陰性
	CPK	87 IU/L	抗SS-B抗体	陰性	Tsutsugamushi	陰性→陰性
	Glu	102 mg/dL	抗Jo-1抗体	陰性	<i>C.burnetii</i>	陰性→陰性
	BUN	4 mg/dL	P-ANCA	陰性	Tularemia	陰性→陰性
	Cre	0.38 mg/dL	抗CCP抗体	陰性	<i>B.burgdorferi</i> IgG・IgM	陰性→陰性
	Na	139 mEq/L	MMP-3	14.8 ng/mL	Leptospirosis	陰性→陰性
	K	3.7 mEq/L	尿検査	異常なし	X線 (胸腹部・肘・頸椎)	異常なし
	Cl	102 mEq/L	血液培養	陰性	腹・頸部エコー	異常なし
	CRP	20.6 mg/dL	便培養	陰性	心エコー・心電図	異常なし
	Aldolase	3.5 U/L			MRI	T2強調画像で腓腹筋下端部にわずかに高信号
Myoglobin	9.8 ng/mL					

小児感染症学会機関誌『小児感染免疫』Vol.22, No.1 より引用

速度 122 mm/hr、CRP 20.6 mg/dL と高値であった。免疫血清検査では C3 が 76 mg/dL、C4 が 7 mg/dL と軽度の低下を認めた。自己免疫疾患を示唆するような各種自己抗体は陰性であった。胸部や関節の単純 X 線写真では異常を認めず、心臓や腹部の超音波断層検査でも明らかな異常は認めなかった。下腿の MRI では T2 強調画像で腓腹筋下端部にわずかに高信号を示したが、明らかな筋炎とはいえない難い所見であった。感染症に対する抗体検査では、1 カ月前に罹患した麻疹ウイルスは初感染パターンを示したが、その他のウイルス、Zoonosis、マイコプラズマなどの抗体価ではペア血清も含め有意な上昇は得られなかった。

入院後経過 当院当科に転科時、臨床経過や動物の接触歴より、Q 熱、ブルセラ症、鼠咬症、野兎病、レプトスピラ症等の Zoonosis を疑い、塩酸ミノサイクリンの点滴を開始し、筋痛・関節痛に対して NSAID を使用した。治療開始後、徐々に解熱傾向を認め、関節痛や筋痛も改善していった。入院時に認めた紅斑は消退し、以後出現することはなかつ

た。臨床症状は軽快し、ブルセラ症以外の多くの Zoonosis の一般的な治療期間は 2～3 週間以内であるため、塩酸ミノサイクリンは計 17 日間で中止とした。退院後、入院時に採取した *B.canis* に対する抗体価が 160 倍と有意な上昇を示したことが判明し、ブルセラ症と最終的に診断した。ブルセラ症は短期間の抗菌薬療法では高率に再発するため、その後リファンピシンと塩酸ドキシサイクリンを併用で開始したが、悪心・嘔吐が強いため、塩酸ドキシサイクリンをミノサイクリンに再度変更したところ、消化器症状は消退した。テトラサイクリン系抗菌薬とリファンピシンを併用し 6 週間投与した。血液培養は 7 週間まで延長したが、陰性であり、国立感染症研究所にて残血清を用い *Brucella* 属菌のリアルタイム PCR 法を実施したが、陰性であった。入院時に認めた低補体血症は改善し、血液検査上も明らかな免疫不全は認めなかった。後日、3 匹の飼い犬の血清検査を母親に依頼したところ、血清凝集反応試験にて 2 匹は陰性、1 匹は弱陽性 (80 倍) との結果を得た。



ブルセラ症とは

疫学

ブルセラ症は *Brucella* 属菌の感染によって起こる Zoonosis であり、その臨床像は急性、潜在的、慢性発症に分かれる^{2, 3)}。地中海沿岸部、アラビア半島、インド、メキシコ・中南米の一部でまん延しており、米国では年間約 100 例の発症がみられる³⁾。本邦からの報告は極めてまれであり、小児においては数例のみである⁴⁾。

Brucella 属菌はその種類により自然宿主やヒトへの病原性が異なる。世界的にはヒトへの病原性が中等度から高いとされる *B.melitensis* や *B.abortus* による感染が特に重要であるとされ、その自然宿主はそれぞれ羊・山羊と牛である。*B.canis* は犬を自然宿主とし流産や不妊等を起こすが、ヒトにおける報告は少ない。その要因として *B.canis* はヒトへの病原性が低いことが挙げられるが、その一方では *B.canis* に対する抗体検査がルーチンに行われることが少ないため見過ごされている症例が多いことも示唆されている^{5, 6)}。本邦では 1992 年に *B.abortus* による牛のブルセラ症は撲滅されている。今回感染源と思われた犬における *B.canis* の国内における感染率は 2～3% と推定されていたが、近年はさらに上昇していることも示唆されている⁷⁾。

伝播様式

感染経路は、動物やその分泌物との接触、低温殺菌されていない乳製品の摂取、エアロゾルの吸入や結膜への接触が主であるとされるが、性行為によるヒト-ヒト感染もまれながら報告されている²⁾。牧畜業者、獣医師、食肉処理場業者、検査技師は職業上のリスクとして認識されている。潜伏期間は 1 週間以内から数カ月と幅があるが、たいていは 2～4 週間である。

臨床症状・検査値

ブルセラ症に特異的な兆候はないが、発熱、関節

炎、肝脾腫を認めることが多いとされる。小児では関節炎は最も多い局所の合併症と考えられ、股関節、膝、仙腸関節などの単関節炎を呈することが多く、脊椎炎や骨髄炎の報告もあるが成人よりも少ない²⁾。皮膚病変は多くは非特異的でしばしば一過性であり、丘疹、潰瘍、膿瘍、結節性紅斑、点状出血、紫斑、血管炎などを含む^{2, 3)}。小児のブルセラ症の臨床像の報告を示す(表 2)⁸⁻¹⁰⁾。地中海やアラビア半島からの報告が多く、*B.melitensis* や *B.abortus* が大半を占め、血液培養陽性率は 38～74% であった。本症例では強い筋痛を認めたが、過去の報告では出現頻度は 14% と比較的少ない症状であった。また白血球は正常から減少傾向を示すことが多いとされる。

診断

診断は血液、骨髄、その他の組織からの培養検査により確定するが、発育が遅いため最低 4 週間以上の培養が必要とされる。ただし近年は、培養技術の進歩により 1 週間程度で陽性になることも多い。抗体検査としては血清凝集試験 (SAT) が主流であり、ペア血清による 4 倍以上の上昇で診断となる。単血清の場合、流行地域や職業的暴露の可能性がある状況下では 320 倍あるいは 640 倍以上の力価の上昇が有意とされているが、非流行地域では 160 倍以上の力価も有意である。SAT は IgG と IgM の両方を測定しているが、抗体価の素早い低下は治療の成功を示唆し、高力価の持続は慢性感染や再発を示唆する^{2, 3, 11)}。世界的に広く使用されている *B.abortus* の抗原を使用した場合、同じ smooth LPS を有する *B.melitensis* や *B.suis* に対する抗体は検出可能であるが、*B.canis* は rough LPS を有するため検出不能である。そのため *B.canis* に対する抗原を用いなければ *B.canis* 感染症の血清学的診断を下すことは不可能である^{5-7, 11)}。近年では PCR 法も試みられているが、まだ標準化されていない。

治療

治療として、抗菌薬は罹病期間の短縮と合併症を減らす目的で使用される。抗菌薬を併用しなかった

表 2 小児ブルセラ症の臨床像の報告

	Giannakopoulos, 52 例	Tsolia, 39 例	El-Amin, 375 例
発熱	81 %	95 %	91 %
体重減少	8 %	11 %	
呼吸器症状	8 %	5 %	
消化器症状		13 %	
関節痛	83 %	69 %	51 %
筋痛	14 %		
肝腫大・脾腫大		28 %・39 %	18 %・23 %
リンパ節腫脹		8 %	11 %
白血球 (/ μ L)	7405 \pm 3055	減少8 %、増加3 %	減少36 %
貧血	39 %		
血小板減少	8 %		15 %
赤沈 (mm/hr)	24 \pm 17	40 \pm 28	37 \pm 17
ALT (IU/L)	71 \pm 80		78
CRP (mg/dL)		5.3 \pm 9.6	

小児感染症学会機関誌「小児感染免疫」Vol.22, No.1 より引用

り、治療期間が不十分であったりする場合、高率に再燃するとされる。 β ラクタム系抗菌薬は *in vitro* では有効であるが、細胞内寄生菌であるため臨床的には無効である。治療の組み合わせとしては、ドキシサイクリンにリファンピシンやストレプトマイシンを併用するのが一般的であるが、8歳以下では歯牙黄染の副作用の観点から、ドキシサイクリンの代わりに ST 合剤を使用する²⁾。

考察

本症例は既往歴にも特記すべき事項を認めず、免疫グロブリンや補体等のフォロー検査でも異常を認めないことから免疫不全症は否定的である。接触時の菌量も不明であり、比較的ヒトへの病原性が低いと考えられている *B.canis* による顕性感染が起こった要因は不明である。しかしブルセラ症を発症する1カ月前に麻疹に罹患したことで免疫力が低下し、顕性感染となった可能性は否定できない。ブルセラ症は四類感染症に定められているが、本邦において報告例は少ない。しかし本邦の犬における *B.canis* の抗体保有率から推測すると、見過ごされている症例も多いと思われる。その要因として、不顕性感染も多く鑑別診断に挙げられることが少ないことや、*B.canis* に対する抗体検査がルーチンに行われること

が少ないこと、血液培養も1週間程度の通常の培養期間では検出されない場合があることなどが挙げられる。ブルセラ症は慢性、再発性を繰り返すこともあり、また昨今のペットブームからも今後症例の増加が予想されることから、不明熱の鑑別疾患として重要であり、動物の接触歴や経口摂取の内容を確認することが重要である。

この内容は、小児感染症学会機関誌「小児感染免疫」Vol.22, No.1 (2010年4月1日発行) に発表し、許可を得て掲載した。

参考文献

- 1) Corbel MJ : Brucellosis : an overview. Emerg Infect Dis. 3 : 213-221, 1997
- 2) Young EJ : Brucellosis. Textbook of Pediatric Infectious Diseases 5 ed (Feign RD, et al.) . Saunders, Philadelphia, 1582-1586, 2004
- 3) Young EJ : Brucella Species. Principles and Practice of Infectious Diseases 6 ed (Mandell GL, et al.) . Elsevier, Philadelphia, 2669-2772, 2005
- 4) 小久保 稔 他 : *Brucella abortus* 4 型感染症の 1 例 . 日小児会誌 101 : 1067-1070, 1997
- 5) Lucero NE, et al. : Diagnosis of human brucellosis caused by *Brucella canis*. J Med Microbiol. 54 : 457-461, 2005
- 6) Lucero NE, et al. : Unusual clinical presentation of brucellosis caused by *Brucella canis*. J Med Microbiol. 54 : 505-508, 2005
- 7) 小宮智義 : 【微生物学的検査】ブルセラ症の診断法 . SA Medicine. 9 : 12-16, 2007
- 8) El-Amin EO, et al. : Brucellosis in children of Dhofar Region, Oman. Saudi Med J. 22 : 610-615, 2001
- 9) Giannakopoulos I, et al. : Presentation of childhood brucellosis in Western Greece. Jpn J Infect Dis. 59 : 160-163, 2006
- 10) Tsolia M, et al. : Clinical features, complications and treatment outcome of childhood brucellosis in central Greece. J Infect. 44 : 257-262, 2002
- 11) Young EJ : An overview of human brucellosis. Clin Infect Dis. 21 : 283-289 ; quiz 290, 1995